

HİPOSPADİAS | HYPOSPADIAS

Erkek Eksternal Ürogenital Sistem (Penis ve Üretra) Embriyoloji ve Gelişim Mekanizmaları**The Embryology and Developmental Mechanisms of the Male Urogenital System (Penis and Urethra)****Mehmet Mesut Pişkin, Kadir Yılmaz****Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya****Özet | Abstract**

Erkek penis ve üretrasının gelişimindeki çok çeşitli faktörler olup ovumun döllenmesi sırasındaki sperm kromozomal yapısından başlamaktadır. Y kromozomu, SRY bölgesi ve bu bölgenin aktif son ürünü olan TDF erkek eksternal genital oluşumunda en önemli genetik faktörlerdendir. Diğer yanda ise androjenler başta olmak üzere hormonlar ve diğer çevresel faktörler normal üretra ve penis gelişiminde etkileri mevcuttur. Üretra embriyolojisi ile ilgili bilgilerimiz kısıtlı olmasına rağmen son 20 yıl içinde üretranın oluşumunu anlamamızda faydalı olacak önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu bölümde hipospadiasın oluşumuna açıklık getirebilmesi açısından faydalı olabilecek erkek üretrası gelişimini özetlemeye çalışacağız.

Anahtar kelimeler: Embriyoloji, genital tüberkül, penis, üretra

Formation of the normal male urethra is a process related to many factors, starting with the characteristics of the chromosome that will fertilize the ovum. The Y chromosome and its related region SRY and end product TDF are the corner stones of male external genitalia formation. On the other hand, the hormones, especially androgens, and other environmental factors are important in the formation of normal male urethra and penis. Although what we know about the embryology of the urethra is still limited, in the last 20 years many important researches have been carried out in order to understand the formation of the urethra, but there is still a long way to go before the exact mechanism is understood. In this chapter we attempt to summarize the embryological formation of the male urethra, which may elucidate the etiology of hypospadias.

Key words: Genital tubercule, penis, urethra, embryology

Penis ve Üretra Embriyolojisi

Hipospadiası daha iyi anlayabilmek için normal üretral gelişimin bilinmesi gereklidir. Üretral gelişimi anlamak için ise ürogenital sistem embriyolojisini hatırlamak faydalı olacaktır. Erkek dış genitelyasının oluşumu genetik temellerin üzerinde kurulan hormonal ve enzimsel aktivitelerin yer aldığı dokular arası etkileşimlerin ve farklılaşmaların birlikte yaşandığı karışık bir süreçtir. Genetik genital farklılaşma için öncelikle Y kromozomu varlığı gereklidir. Bununla beraber Y kromozomunda bulunan seks determine edici bölgenin (SRY) bulunması ve bunu bölgenin fonksiyonu olan hücrel farklılaşmanın gerçekleşmesini sağlayan testis determine edici (TDF) faktör üretimi dış genital gelişiminin genetik temellerini oluşturur.

Gestasyonun 3-5. haftasında Wolffian sistemi 2 uzun duktus olarak belirir. Kranialde mesonefronlar ile ilişkili iken kaudalde ise ürogenital sinüse açılır. Gestasyonun 1. ayının sonunda daha sonrasında ürogenital sistemi oluşturacak olan kloakal membran embriyonun ventral kısmında dış yüzeyde belirir. Kloakal membran anterior ve posterior olmak üzere 2'ye ayrılır. Posterior kısmı gelecekte rektumu oluşturacak olan anal kısımdır. Anterior kısım ise ürogenital

membranı oluşturur. Ürogenital membran üzerinde 3 kabartı belirir. Bunlardan daha sefalik yerleşimli olan genital tüberkülü oluştururken diğer ikisi ise ürogenital membranın yanında yer alıp genital katlantıları oluşturur. Bu sürece kadar erkek ve dişi genitelya ayırt edilemez.

Eksternal genitelyanın erkek yönünde farklılaşması pitüiter bezden salgılanan lüteinleştirici hormona cevap olarak üretilen testosteronun etkisi ile olmaktadır. Farklılaşmanın ilk göstergesi genital yapılar ile anüs arasındaki mesafenin artması ile başlar. Daha sonra fallusun uzaması penil üretral yaraktan penil üretranın oluşumu ve prepsiyumun gelişimi ile devam eder.

Gestasyonun 8. haftasında eksternal genital farklılaşma henüz başlamamıştır. Fallusun ventralinde üretral oyuk iki üretral kabartının arasında yerleşir. Penil üretra, endodermal üretral kabartıların medial kısımlarının birleşmesi ile oluşur.

Üretral oyuğun ektodermal kısımları ise birleşerek medyan rafeyi oluşturur. 12. haftada koronal sulkus belirip penil şaftı glans penisten ayırır. Üretral katlantılar penil şaftın ventralinde orta hatta tamamen birleşirler.(1, 2) Gestasyonun 16. Haftasında glanüler üretra belirir. Glandüler üretranın gelişim mekanizması ise tartışmalıdır. 2 teorik açıklama var-

dir. İlk klasik bilinen glansta penisdeki epidermis ektoderminin bir bütün halinde iç kısma gelişimi ve daha sonra bu gelişimin apoptozis ile tübularize olmasını savunur.(3-5)

Prepisyum gelişimi ise gestasyonun 8. haftasında penil shaftın her iki yanında prepsyum katlantılarının belirmesi ile başlar. Dorsal kısımda birleşen bu katlantılar proksimalde koronal sınırı oluşturur. Bu kabartı glansı çepeçevre sarmaz çünkü glanüler üretra oluşumu henüz tamamlanmamıştır. Bu sebeple prepisyum katlantısı distalde glanüler lamella ile prepisyum arasına mezenkimin büyümesi ile gerçekleşir. Prepisyum tüm glansı kapatıncaya kadar bu süreç devam eder. Birleşim genelde doğumda gerçekleşir. Deskuamasyon ile birlikte prepisyumun retraksiyonu ise doğum sonrası gelişen deskuamasyon ile sağlanır. Genital katlantının birleşmemesi sonucunda hipospadiasta olduğu gibi prepisyum ventralde izlenmez.(6) Apostia ise prepisyumun hiç bulunmamasıdır ve nadir görülen bir anomalidir.(7)

Gelişen immünohistokimyasal ve anatomik çalışmalar ışığında Kurzock ve arkadaşları 1999'da farelerde yaptıkları çalışmada epitelyum dokusu ile mezenkimal dokular arasındaki etkileşimin üretra gelişimi üzerine olan etkilerini ortaya koymuşlardır ve bunun üzerine glanüler üretra gelişimini açıklamak amacı ile endodermal farklılaşma teorisini ortaya atmışlardır.(8) Yine Kurzock ve arkadaşları gestasyonel yaşları 5 hafta ila 22 hafta arasında değişen 36 insan fetüsü fallusunda yaptıkları çalışmada hücrelerin orjinlerini göstermek amacı ile immünohistokimyasal boyamalar ile üretral plate'in ürogenital sinüsün bir uzantısı olduğunu ve kesintisiz bir şekilde fallusun ucuna kadar ilerlediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada tüm glandüler kısım dahil tüm üretranın üretral plate'in dorsale uzaması ve üretral katlantıların ventral birleşimi ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca glansın içeri doğru uzanım gösteren solid ektodermal bir gelişim olduğu yönünde hiçbir bulgu ortaya koyamamıştır.(9) Farklı yaşlardaki fetüs üretralarında yapılan immünohistokimyasal çalışmaların sonuçları endodermal kaynaklı üretral plate'in çok katlı yassı epitele dönüşebileceğini düşündürmektedir. (4, 5) Farelerle yapılan çalışmalarla bu fetal mesane epitelinin genital tüberkül mezenkimi ile etkileşim içine girmesi ile çok katlı yassı epitelyum transformasyonu gösterdiği ortaya konmuştur.(9) Bu da üst damak embriyonel gelişiminde olduğu gibi transizyonel hücreli epitelyum dokusunun uygun mezenkimal uyarı vasıtası ile çok katlı yassı epitele dönüşümünü gerçekleştirebileceğini düşündürür.(10, 11)

Morfolojik genital gelişimin moleküler düzeydeki işleyiş yolları halen tam ortaya konulamamakla beraber son 20 yıl içinde yapılan çalışmalarla bu mekanizmaları açıklama adına önemli adımlar atılmıştır. Androjenlerin genital tüberkül gelişimi ve farklılaşması sürecinde mutlak etkisi klasik bilgi olarak kabul görülmektedir. Ancak bunun dışında birtakım farklı hormonal faktörlerinde genital tüberkül gelişiminde rol oynadığı yönünde bulgular mevcuttur. Steroid yapısında olan progesteron genital sistem farklılaşmasında rolü olduğu ilk olarak 2006'da Willingham ve arkadaşlarının

genital tüberkülde progesteron reseptörlerini göstermesi ile kabul edilmiştir.(12) Progesteronun üretra gelişimi üzerine etkileri konusuna farklı görüşler mevcuttur. Kimi çalışmalarda bu etkinin estrojen-progesteron etkileşimi üzerinden olduğunu iddia etmektedir.(13) Diğer bir çalışmada ise metilprogesteronun düşük androjenik etkisine bağlı olarak dişilerde virilizasyona erkeklerde ise testesteron ve dihidrotestesteronun etkisini azaltarak hipospadias oluşumuna yol açtığı ve progesteron reseptörlerinin genital tüberkül gelişiminde direkt etkisi olduğu savunulmaktadır.(14)

Gebelik süresinde annenin sentetik estrojene maruziyetinin üretra gelişimini bozduğu gösterilmiştir.(15) Ayrıca eksojen östrojen kullanımı ile birlikte hipotalamo-hipofizer aksın bozulduğu ve buna bağlı olarak genital tüberkül gelişiminin bozulduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.(16) Li ve arkadaşları 2009 yılında eksojen estrojen maruziyetinin genital tüberkül üzerine etkilerin araştırdıkları çalışmada in-vitro ortamda eksojen estrojenin hipogonadal akstan bağımsız bir şekilde genital tüberkül ve üretra gelişimini bozduğunu ortaya koymuşlardır.(17)

Embriyonel hayatta üretra oluşumu sırasında hormonal reseptörler ve genler haricinde birtakım farklı gen ve reseptörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlarda ilki sonik hedgehog (SHH) genidir. SHH geni erken dönemde kloakanın ürogenital ve anorektal sinüslere bölünmesinde rol aldığı gibi ileri embriyonel dönemlerde ise genital tüberkülün oluşumundan sorumludur. Gelişim sürecinde bu gende oluşabilecek bozulmalar kloakal malformasyonlardan, hipospadiasa kadar değişen bir yelpazedeki çeşitli farklı klinik durumları ortaya getirebilir.(18) SHH embriyonel dönemde bu etkilerini üretral epitelde bulunan FGF8 ve BMP7 gibi birtakım faktörler ile mezenkimde bulunan WNT5 α , BMP2, BMP4, Msx1, Ptch gibi mediatörlerin ekspresyonlarını regüle ederek gerçekleştirir. Ayrıca HOXA13 ve HOXD13 genleri BMP7 ve FGF8 ekspresyonu regülasyonu üzerinden direkt üretral gelişimde etki gösterirken, ayrıca mezenkimal gelişime üzerine androjen reseptörü upregülasyonu ile etki gösterir. Ayrıca farklı yollar üzerinden üretral gelişimi etkileyen faktörler mevcuttur. Li ve arkadaşları fare modelinde yaptıkları çalışmada üretra gelişimi sürecinde üretrada bulunan TGF β 1, TGF β 3 reseptöründe ve Frizzled 1 ekspresyonunda artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada mezenkimal dokularda ise TSP4 ekspresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir.(19)

Üretral katlantıların orta hatta proksimalden distale doğru birleşip ilerleyen kesintisiz bir tabaka oluşması süreci multifaktöryel bir süreçtir ve bu süreçte meydana gelebilecek herhangi bir kesinti hipospadias gibi genital sistem gelişim anomalisi ile sonuçlanabilir. Üretra oluşumu ve hipospadias gibi üretra gelişim anomalilerini daha iyi anlamak için moleküler düzeyde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır

Kaynaklar

1. Hinman FJ. Penis and Male Urethra. Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, Pa: WB Saunders 1993;417-70.

2. Moore KL, Persaud TV. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 1998.
3. Hart DB. On the role of the developing epidermis in forming sheaths and lumina to organs, illustrated specially in the development of the prepuce and urethra. *J Anat* 1908 42:50-6.
4. Baskin LS, Lee YT. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis." *Br J Urol* 1997;79:628-40
5. Baskin LS, Erol A, Jegatheesan P, Li Y, Liu W, Cunha GR. Anatomical studies of hypospadias. *J Urol* 1998;160:1108-15.
6. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000;163:951-6.
7. Sadeghipour Roudsari S, Esmailzadehha N Aposthia: a case report. *J Pediatr Surg* 2010;45:17-9
8. Kurzrock E, Baskin L, et al. Ontogeny of the male urethra: theory of endodermal differentiation. *Differentiation* 1999;64:115-22.
9. Kurzrock EA, Baskin LS, Cunha GR. Epithelial-mesenchymal interactions in development of the mouse fetal genital tubercle. *Cell Tissues and Organs* 1999;164:125-30.
10. Fitchett JE, Hay ED. Medial edge epithelium transforms to mesenchyme after embryonic palatal shelves fuse. *Dev Biol* 1989;131:455-74.
11. Griffith CM, Hay ED Epithelial-mesenchymal transformation during palatal fusion: carboxyfluorescein traces cells at light and electron microscopic levels. *Development* 1992;116:1087-99.
12. Willingham E, Agras K, de Souza AE Jr, Konijeti R, Yucel S, Rickie W et al: Steroid receptors and mammalian penile development: an unexpected role for progesterone receptor? *J Urol* 2006; 176: 728.
13. Batra SC and losif CS. Progesterone receptors in the female lower urinary tract. *J Urol* 1987;138:1301-4.
14. Agras K, Shiroyanagi Y, Baskin LS. Progesterone receptors in the developing genital tubercle: implications for the endocrine disruptor hypothesis as the etiology of hypospadias. *J Urol* 2007;178:722-7.
15. Kim KS, Torres CR Jr, Yucel S et al: Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004;94:267-75.
16. Yucel S, Cavalcanti AG, Desouza A, Wang Z, Baskin LS. The effect of oestrogen and testosterone on the urethral seam of the developing male mouse genital tubercle. *BJU Int* 2003;92:1016-21.
17. Ma LM, Wang Z, Wang H, Li RS, Zhou J, Liu BC, Baskin LS. Estrogen effects on fetal penile and urethral development in organotypic mouse genital tubercle culture. *J Urol* 2009;182:2511-7.
18. Seifert AW, Bouldin CM, Choi KS, Harfe BD, Cohn MJ. Multiphasic and tissue-specific roles of sonic hedgehog in cloacal septation and external genitalia development. *Development* 2009;136:3949-57.
19. Li J, Willingham E, Baskin LS. Gene expression profiles in mouse urethral development. *BJU Int* 2006;98:880-5.